CORONAVÍRUS
COVID-19

Utilização do gás ozônio e da ozonioterapia no combate à disseminação da COVID-19 submetidas pela Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM).

Abril/2020
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Utilização do gás ozônio e da ozonioterapia no combate à disseminação da COVID-19 submetidas pela Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM).

Brasília – DF
Abril de 2020

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: utilização do gás ozônio e da ozonioterapia no combate à disseminação da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19)

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo a apresentação da avaliação técnica sobre a utilização do gás ozônio e da ozonioterapia no combate à disseminação da COVID-19.

2. DOS FATOS

Trata-se do Ofício 4/2020 emitido pela Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM) (referência 0014246625) em 26 de março de 2020, anexado ao processo 25000.045697/2020-21, gerado em 01 de abril de 2020, por meio do qual é apresentado um documento com coletânea de informações a respeito da utilização do gás ozônio para desinfecção e esterilização e para tratamento de infecção por coronavírus (COVID-19). O processo foi recebido por esta coordenação em 03 de abril de 2020.

3. DA ANÁLISE

A- DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO OZÔNIO

A recomendação de métodos de limpeza, desinfecção e esterilização de materiais e equipamento médico-hospitalares – assim como de superfícies, mobiliários, áreas e ambientes utilizados em atividades relacionadas à saúde – depende da finalidade para a qual se pretende utilizar esses materiais e espaços, de suas características, entre outros aspectos. A desinfecção se refere ao processo que elimina a maioria dos microrganismos causadores de doença, exceto os esporos bacterianos, e compreende níveis maiores e menores de eliminação de microrganismos, a depender da finalidade. Já a esterilização se refere ao processo por meio do qual todas as formas de vida microbiana (bactérias, vírus, fungos) são eliminadas ou destruídas, incluindo esporos bacterianos. O critério racional para a escolha do procedimento a ser empregado parte da categorização dos itens a serem desinfetados ou esterilizados em críticos, semicríticos e não-críticos, de acordo com o risco de infecção associado ao seu uso (Rutala; Weber, 2019)[1].

Para itens categorizados como críticos, a esterilização deve ser garantida. Objetos sensíveis ao calor devem ser esterilizados com óxido de etileno ou gás plasma de peróxido de hidrogênio, por esterilização química com agentes líquidos ou esterilização física como vapor saturado sob pressão. Agentes químicos esterilizantes incluem formulações com concentração maior ou igual a 2,4% de glutaraldeído; solução de glutaraldeído na concentração de 0,95%; soluções de glutaraldeído na concentração de 0,95% e fenóis/fenolatos na concentração de 1,64%; peróxido de hidrogênio a 7,5%; solução de peróxido de hidrogênio a 7,35% e ácido paracético a 0,23% e solução de peróxido de hidrogênio a 1% e ácido paracético a 0,08%. A esterilidade dos itens somente será garantida se forem tratados de acordo com protocolos adequados em que se estabeleçam os tempos de contato, concentração, temperatura e pH (Rutala; Weber, 2019).

Itens semicríticos requerem alto nível de desinfecção ou esterilização, a depender da finalidade. Esses itens devem estar livres de todos os microrganismos, mas pequenas quantidades de esporos bacterianos poderão ser permitidas. São utilizados para essas finalidades o glutaraldeído, o peróxido de hidrogênio, o ortoftalaldeido e o ácido paracético com peróxido de hidrogênio (Rutala; Weber, 2019).

Os itens não-críticos devem passar por processo validado de desinfecção de níveis intermediário a baixo com tempos de exposição maiores ou iguais a 1 minuto. Os produtos utilizados para essa finalidade são álcool etílico ou isopropílico (70– 90%); hipoclorito de sódio (5,25 a 6,15%); solução fenólica detergente germicida; solução de iodo detergente germicida; solução de amônio quaternário detergente germicida (Rutala; Weber, 2019).

A eficácia da desinfecção de ambientes com ozônio foi avaliada em alguns estudos, utilizando-se diferentes microrganismos, tempos e concentrações de exposição,

---

[1] Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008 Update: May 2019 William A. Rutala, Ph.D., M.P.H., David J. Weber, M.D., M.P.H., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Disponível em https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines-H.pdf

equipamentos e metodologias. Berrington e Pedler (1998)[2] avaliaram o efeito da exposição ao ozônio por tempo de 4 a 7 horas em placas com culturas de *Staphylococcus aureus* resistentes e sensíveis à meticilina dispostas, em quarto de hospital, a diferentes distâncias do equipamento gerador do gás. Utilizaram como comparador as mesmas culturas dispostas em quarto hospitalar sem exposição ao gás. Tendo sido atingidas concentrações de ozônio entre 0,1 e 0,15 ppm no quarto em teste, relataram que o efeito dependeu da distância entre as culturas e o equipamento gerador de ozônio. Sendo assim, em culturas mais próximas (15 cm) observou-se a diminuição limitada do crescimento bacteriano, enquanto naquelas dispostas a 3 metros, não houve diferença significativa em relação às que permaneceram em quarto sem a exposição ao ozônio. Dessa forma, não consideraram o procedimento eficaz para a desinfecção do quarto hospitalar dada a ação dependente do gradiente de concentração do gás.

Já Sharma e Hudson (2008)[3] relataram um decréscimo de até 3 log^{10} em culturas de uma série de bactérias dispostas em tecidos, plástico e papel de filtro e submetidas à concentração de 25 ppm de ozônio em umidade relativa de 95% por 20 minutos em quarto hospitalar vedado ou câmara fechada. Culturas das seguintes bactérias foram avaliadas: *Bacillus cereus; Bacillus spizizenii; Clostridium difficile; MRSA; Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus; Propionibacterium acnes; Streptococcus pyogenes; Acinetobacter baumannii; Enterococcus faecalis; Escherichia coli; Haemophilus influenzae; Klebsiella pneumoniae; Legionella pneumophila; Pseudomonas aeruginosa; Mycobacterium smegmatis*. As amostras com as culturas foram dispostas em diferentes locais no quarto e não houve diferença no decréscimo de colônias em função da localização. Relatou-se também uma diminuição de mesma magnitude em esporos de *C. difficile* e *B. Cereus*.

O tratamento de culturas de *Staphylococcus aureus* em meio líquido com o borbulhamento de ozônio a uma velocidade de 7g/h, após sonicação, eliminou as culturas dos meios avaliados em relação a controles produzidos sob as mesmas condições (Estrela et al., 2006)[4]. Esse efeito de eliminação também foi identificado por Yamayoshi e Tatsumi (1993)[5] para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, quando tratados com soluções ozonizadas *in vitro*.

A eficácia da desinfecção de mãos após a lavagem por 30 segundos com água ozonizada com concentrações entre 0,4 a 0,8 ppm do gás não foi diferente da desinfecção com álcool gel, quando se avaliou a ação específica desses dois procedimentos na desinfecção das mãos previamente tratadas com culturas de *E. coli* em 30 indivíduos. A diminuição de

---

[2] Berrington AW, Pedler SJ. Investigation of gaseous ozone for MRSA decontamination of hospital side-rooms. J Hosp Infect. 1998 Sep;40(1):61-5. PubMed PMID: 9777523.
[3] Sharma M, Hudson JB. Ozone gas is an effective and practical antibacterial agent. Am J Infect Control. 2008 Oct;36(8):559-63. doi:10.1016/j.ajic.2007.10.021. PubMed PMID: 18926308
[4] Estrela, C., Estrela, C. R. A., Decurcio, D. de A., Silva, J. A., & Bammann, L. L. (2006).Antimicrobial potential of ozone in an ultrasonic cleaning system against Staphylococcus aureus. Brazilian Dental Journal*, 17(2), 134–138.* doi:10.1590/s0103-64402006000200010.
[5] Yamayoshi T, Tatsumi N. Microbicidal effects of ozone solution on methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Drugs Exp Clin Res. 1993;19(2):59-64. PubMed PMID: 8223143.

colônias da bactéria foi maior entre os dedos após a desinfecção com álcool gel em relação à utilização de água ozonizada (Breidablik et al., 2019[6]).

O tratamento de culturas em placas de Petri de *Escherichia coli; Staphylococcus aureus* suscetível e resistente à oxacilina; *Pseudomonas aeruginosa* suscetível a imipenem e meropenem; *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina; *Klebsiella pneumoniae* suscetível somente a carbapenens; *Acinetobacter baumannii* suscetível somente a carbapenens e *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem, com uma mistura de 1% de gás ozônio e 99% de oxigênio medicinal correspondendo a 20 µg de O_3/mL por 5 minutos resultou na eliminação desses microrganismos em relação a controles obtidos sob as mesmas condições (Fontes *et al.*, 2012)[7].

O processamento de tubos corrugados utilizados na ventilação de pacientes em hospitais com ácido paracético, ozônio ou sonicação resultou em diminuições da contaminação bacteriana na magnitude de 5 $\log_{10}$ em diferentes localizações nesses tubos. Parece não haver diferença entre esses três procedimentos em relação à eficácia de descontaminação de tubos corrugados, considerados itens semicríticos, entretanto, o número de tubos avaliados foi muito pequeno (Lopes et al., 2015)[8].

A eficácia da exposição ao ozônio para a eliminação de vírus foi avaliada em diferentes meios, por meio de diferentes metodologias e com utilização de concentrações e tempos de exposição variáveis. A utilização de ozônio foi avaliada para a descontaminação de água e efluentes de esgoto para os vírus MS2 coliphage e coxsackievirus B5[9]; para a descontaminação de efluente de esgoto em relação a adenovirus, norovirus, sapovirus, parechovirus, vírus da hepatite E, astrovirus, pecovirus, picobirnavirus, parvovirus, e gokushovirus[10] e também polyomaviruses, rotaviruses e enteroviruses[11], com resultados promissores em relação à diminuição da concentração desses microrganismos. O feito do tratamento com ozônio na inativação desses microrganismos também foi avaliado *in vitro* em soluções tamponadas com cinco tipos de vírus entéricos coxsackievirus B5 (CVF, CVEnv1 e CVEnv2), adenovirus (HAdV), echovirus 11 (EV) e quatro bacteriófagos (MS2, Qβ, T4 e Φ174)[12], resultando em diminuição na concentração de todos os vírus testados com diferentes níveis de sensibilidade.

---

[6] Breidablik, H. J., Lysebo, D. E., Johannessen, L., Skare, Å., Andersen, J. R., & Kleiven, O. T. (2019).Ozonized water as an alternative to alcohol-based hand disinfection. Journal of Hospital Infection*.* doi:10.1016/j.jhin.2019.01.026.

[7] Fontes B, Cattani Heimbecker AM, de Souza Brito G, et al. Effect of low-dose gaseous ozone on pathogenic bacteria. *BMC Infect Dis*. 2012;12:358. Published 2012 Dec 18. doi:10.1186/1471-2334-12-358

[8] Lopes MS, Ferreira JR, da Silva KB, de Oliveira Bacelar Simplício I, de Lima CJ, Fernandes AB. Disinfection of corrugated tubing by ozone and ultrasound in mechanically ventilated tracheostomized patients. J Hosp Infect. 2015 Aug;90(4):304-9. doi: 10.1016/j.jhin.2015.03.004. Epub 2015 Mar 27. PubMed PMID: 25888021.

[9] Wolf C, Pavese A, von Gunten U, Kohn T. Proxies to monitor the inactivation of viruses by ozone in surface water and wastewater effluent. Water Res. 2019 Dec 1;166:115088. doi: 10.1016/j.watres.2019.115088. Epub 2019 Sep 12. PubMed PMID: 31541791.

[10] Wang H, Sikora P, Rutgersson C, Lindh M, Brodin T, Björlenius B, Larsson DGJ, Norder H. Differential removal of human pathogenic viruses from sewage by conventional and ozone treatments. Int J Hyg Environ Health. 2018 Apr;221(3):479-488. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.01.012. Epub 2018 Feb 1. PubMed PMID: 29402695; PubMed Central PMCID: PMC7106402.

[11] Tondera K, Klaer K, Gebhardt J, Wingender J, Koch C, Horstkott M, Strathmann M, Jurzik L, Hamza IA, Pinnekamp J. Reducing pathogens in combined sewer overflows using ozonation or UV irradiation. Int J Hyg Environ Health. 2015 Nov;218(8):731-41. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.09.002. Epub 2015 Sep 18. PubMedPMID: 26431869.

[12] Wolf C, von Gunten U, Kohn T. Kinetics of Inactivation of Waterborne Enteric Viruses by Ozone. Environ Sci Technol. 2018 Feb 20;52(4):2170-2177. doi:10.1021/acs.est.7b05111. Epub 2018 Feb 2. PubMed PMID: 29356522.

Para a descontaminação de água potável, o tratamento com ozônio nas concentrações de 0.5 mg/L e 1 mg/L por 10 minutos foi eficaz para eliminação *in vitro* dos vírus H5N1/H1N1[13]. A exposição de culturas celulares de rabdomiosarcoma infectadas com *enterovírus 71* (coxsackie) a concentrações de ozônio de 0,5; 1; 1,5 e 2 ppm por 1 ou 2 horas se demonstrou eficaz na eliminação do vírus das culturas celulares em relação a amostras tratadas com ar filtrado[14]. Para avaliação do efeito da exposição de ozônio na viabilidade de culturas de norovirus dispostas em superfícies plásticas em quarto de hotel, escritório e cabine de navio, foi utilizado equipamento gerador do gás para mantê-lo na concentração de 25 ppm nesses ambientes por 20 minutos a uma umidade de 70%. Após o tratamento com ozônio, houve uma diminuição na concentração do vírus nas amostras, mas não a eliminação por completo desses microrganismos nas superfícies plásticas[15].

Um processo de esterilização por ozônio é reconhecido pela Agência Norte-Americana de Vigilância Sanitária (*Food and Drug Administration* [FDA]) para utilização em dispositivos médicos permanentes ou não descartáveis em câmaras de pequeno porte. As durações dos ciclos de estilização variam entre 4 horas a 15 minutos na faixa de temperatura de 30 a 35° C. A eficácia foi demonstrada pela diminuição da probabilidade da existência de um único microrganismo após o processo para 10^{-6}. Vários microrganismos foram avaliados, incluindo o *Geobacillus stearothermophilus*, considerado o mais resistente a procedimentos de esterilização. O processo é compatível com uma série de materiais, incluindo aço inoxidável; titânio; alumínio anodizado; cerâmica; vidro; sílica; PVC; teflon; silicone; polipropileno; polietileno e acrílico. Não se reconhece a técnica para a esterilização ou desinfecção de quartos, áreas ou ambientes hospitalares (Rutala; Weber, 2019).

Dessa forma, há evidência proveniente principalmente de estudos *in vitro* de que a utilização de ozônio está associada à eliminação ou inativação de bactérias e vírus associados a importantes infecções em humanos e de importância em infecção hospitalar. A evidência de eficácia *in vitro* foi mais contundente nas avaliações conduzidas em culturas desses microrganismos em meios de cultura. Observou-se uma grande variação em relação às metodologias utilizadas nos estudos, no que diz respeito às concentrações de ozônio utilizadas, ao tempo de exposição e às condições experimentais de pH, temperatura e umidade.

A utilização de ozônio para desinfetar ou esterilizar ambientes parte de apenas dois estudos com resultados bastante limitados, tanto no que se refere aos microrganismos avaliados quanto no que concerne às condições metodológicas empregadas, não sendo possível extrair recomendações definitivas. Por fim, é importante ressaltar que não foram

[13] Lénès D, Deboosere N, Ménard-Szczebara F, Jossent J, Alexandre V, Machinal C, Vialette M. Assessment of the removal and inactivation of influenza viruses H5N1 and H1N1 by drinking water treatment. Water Res. 2010 Apr;44(8):2473-86. doi:10.1016/j.watres.2010.01.013. Epub 2010 Jan 25. PubMed PMID: 20149404.

[14] Lin YC, Juan HC, Cheng YC. Ozone exposure in the culture medium inhibitsenterovirus 71 virus replication and modulates cytokine production in rhabdomyosarcoma cells. Antiviral Res. 2007 Dec;76(3):241-51. Epub 2007 Aug 15.PubMed PMID: 17764758.

[15] Hudson JB, Sharma M, Petric M. Inactivation of Norovirus by ozone gas inconditions relevant to healthcare. J Hosp Infect. 2007 May;66(1):40-5. Epub 2007 Mar 12. PubMed PMID: 17350729.

encontrados estudos que avaliem a eficácia da utilização de ozônio para eliminar ou erradicar o novo coronavirus (Sars-Cov-2) do ar, de superfícies ou de equipamentos médico-hospitalares.

B- DO TRATAMENTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM CORONAVÍRUS (COVID-19) POR MEIO DE OZONIOTERAPIA

Com o objetivo de recuperar evidências científicas na literatura médica a respeito da utilização da ozonioterapia no tratamento de indivíduos infectados pelo coronavírus (Sars-Cov-2), conduziu-se uma busca estruturada nas bases Pubmed, Cochrane, Clinical Trials e na plataforma de registro de estudos clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS).

A busca estruturada foi realizada no dia 08 de abril de 2020. Na base Pubmed, foi adotada a seguinte estratégia: ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR ("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR (("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT]))) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "2019 novel coronavirus"[All Fields]) AND ("Ozone"[Mesh] OR "ozone therapy"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]. Não foram utilizadas restrições de idioma ou período de publicação.

Para a base Cochrane, a estratégia de busca utilizada foi: (covid-19 or SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or "2019 novel coronavirus") AND (Ozone or "ozone therapy"), restringindo-se à título, resumo e palavras-chave, mas sem restrição de idiomas ou período de publicação de estudos. Para a base Clinical Trials, foi construída a seguinte estratégia: zone or ozone therapy | covid-19 e para a base de registros de estudos clínicos da OMS utilizou-se o termo "ozone therapy".

As buscas nas bases Pubmed, Cochrane e Clinical Trials não retornaram estudos. A busca na base de registro de estudos clínicos da OMS retornou registros de protocolos de estudos ainda em fase de recrutamento e, portanto, sem resultados publicados.

Dessa forma, ainda não há estudos clínicos em humanos que demonstrem o efeito de tratamento com ozônio naqueles infectados por coronavírus (Sars-Cov-2). Conclui-se, portanto, que o efeito da ozonioterapia em humanos infectados por coronavírus (Covid-19) é desconhecido e não deve ser recomendado como prática clínica ou fora do contexto de estudos clínicos.

4. CONCLUSÕES

O ozônio é eficaz na inativação *in vitro* de uma série de microrganismos incluindo bactérias e vírus patogênicos de importância em infecção hospitalar, mas a utilização como procedimento preferencial na desinfecção ou esterilização de ambientes ou áreas hospitalares não está bem estabelecida. Há outros procedimentos que são preferencialmente recomendados por autoridades de saúde com essa finalidade. O efeito da ozonioterapia em humanos infectados por coronavírus (Sars-Cov-2) é desconhecido e não deve ser recomendado como prática clínica ou fora do contexto de estudos clínicos.

Mais informações, acesse:
saude.gov.br/coronavirus

CORONAVÍRUS
COVID-19